

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 275/06, C07C 53/126, 51/36	A1	(11) 国際公開番号 WO99/58513
		(43) 国際公開日 1999年11月18日(18.11.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02427		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(22) 国際出願日 1999年5月11日(11.05.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/128901 1998年5月12日(12.05.98)	JP	添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 山本 尚(YAMAMOTO, Hisashi)[JP/JP] 〒466-0815 愛知県名古屋市昭和区山手通1丁目17番地の1 Aichi, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)		

(54)Title: **NOVEL INTERMEDIATES AND PROCESSES FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE OCTANOIC ACID DERIVATIVES**

(54)発明の名称 新規な中間体化合物および光学活性オクタン酸誘導体の製造方法

(57) Abstract

Novel intermediates, i.e., N-(2S-(2-propenyl)-octanoyl)-(1S)-(-)-2, 10-camphorsultam, N-(2S-(2-propynyl)octanoyl)-(1S)-(-)-2, 10-camphorsultam and N-(2R-(2-propyl)octanoyl)-(1S)-(-)-2, 10-camphor-sultam; processes for the preparation of the intermediates; and processes for the preparation of optically active 2S-(2-propenyl)octanoic acid, 2S-(2-propynyl)octanoic acid and 2R-propyloctanoic acid by using the same. Optically active 2R-propyloctanoic acid equivalent or superior to that prepared by the process of the prior art in optical purity can be efficiently prepared in shorter reaction steps.

SEARCHED - AVAILABLE COPY

(57)要約

新規な中間体化合物であるN-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタムおよびN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタム、それらの製造方法およびその中間体を用いる光学活性な2S-(2-プロペニル)オクタン酸、2S-(2-プロピニル)オクタン酸および2R-プロピルオクタン酸の製造方法に関する。

本発明によれば、光学純度の点において従来法と同等またはそれ以上の光学活性2R-プロピルオクタン酸を、短い反応工程で効率よく得ることが出来る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A E アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	K Z カザフスタン	R U ロシア
AL アルベニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
B B バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	S N セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	S Z スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	T D チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	T G トーゴ
B J ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	T J タジキスタン
B R ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	T Z タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T M トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	T R トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	T T トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MN モンゴル	U A ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	U G ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	U S 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	U Z ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	V N ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	N L オランダ	Y U ユーゴースラビア
CU キューバ	J P 日本	NO ノールウェー	Z A 南アフリカ共和国
C Y キプロス	KE ケニア	N Z ニュージーランド	Z W ジンバブエ
C Z チェコ	K G キルギスタン	P L ポーランド	
D E ドイツ	K P 北朝鮮	P T ポルトガル	
D K デンマーク	K R 韓国	RO ルーマニア	

明細書

新規な中間体化合物および光学活性オクタン酸誘導体の製造方法

技術分野

5 本発明は、新規な中間体化合物、その製造方法およびその中間体を用いる光学活性なオクタン酸誘導体の製造方法に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は新規な中間体化合物であるN-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタムおよびN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタム、その製造方法並びにその中間体化合物を用いる光学活性な2S-(2-プロペニル)オクタン酸、2S-(2-プロピニル)オクタン酸および2R-プロピルオクタン酸の製造方法に関する。

15

背景技術

本発明で製造される光学活性なオクタン酸誘導体は、医薬品製造の有用な中間体であるか、もしくは医薬品として有用な化合物である。例えば、2R-プロピルオクタン酸のラセミ体は、アストロサイトの機能異常による神經変性疾患の治療または予防剤として特開平7-316092号中の実施例7(33)に記載されている。

その後の研究の結果、光学活性な2R-プロピルオクタン酸が、特に活性が強いことが見出され、そのためこの化合物を効率よく得る方法について種々検討が行なわれ、現在まで以下の方法が知られている。

25 例えば、特開平8-291106号には、光学活性なアミンを用いる光学分割による方法が記載されている。しかしながら、ラセミ体から2R-プロ

ピルオクタン酸を光学分離する方法は、化学収率（ヘキシリマロン酸ジメチルエステルから6段階で、全合成収率5.9%）、光学純度（90.0%e.e.）ともに十分ではなく、実用的な方法といえるものではなかった。

光学活性な2R-プロピルオクタン酸を得る他の方法として、光学活性な出発原料を用いる方法が知られている。例えば、特開平8-295648号には、光学活性なプロリノールを用いる方法が記載されている。この方法を用いると高い光学純度（96.0%e.e.）で光学活性な分枝鎖アルカン酸を得ることができる。しかしながら、化学収率（ペンタノイルクロライドから5段階で、全合成収率20.1%）において十分ではなく、必ずしも実用的な方法といえるものではなかった。

発明の開示

本発明者らは、銳意研究の結果、光学活性な(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムを用いることにより、新規な中間体であるN-(2S)-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムおよびN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムを得ることに成功し、さらにその中間体を用いることにより、光学活性な2S-(2-プロペニル)オクタン酸、2S-(2-プロピニル)オクタン酸および2R-プロピルオクタン酸を高い光学純度（95~99%e.e.）で得ることにも成功し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の新規中間体化合物、その製造方法およびその中間体化合物を用いる光学活性なオクタン酸誘導体の製造方法を提供する。

[1] N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタ

ノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム、またはN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。

[2] 前項1に記載のN-(2 S-(2-プロペニル)オクタノイル) -
5 (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。

[3] 前項1に記載のN-(2 S-(2-プロピニル)オクタノイル) -
(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。

[4] 前項1に記載のN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル) - (1
S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。

10 [5] N-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースル
タムとアリルハライドを反応させることを特徴とする前項2に記載のN-
(2 S-(2-プロペニル)オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10
-カンファースルタムの製造方法。

15 [6] N-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースル
タムとプロパギルハライドを反応させることを特徴とする前項3に記載のN
- (2 S-(2-プロピニル)オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 1
0-カンファースルタムの製造方法。

20 [7] 前項2に記載のN-(2 S-(2-プロペニル)オクタノイル) -
(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元することを特徴と
する前項4記載のN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル) - (1 S)
- (-) - 2, 10-カンファースルタムの製造方法。

25 [8] 前項3に記載のN-(2 S-(2-プロピニル)オクタノイル) -
(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元することを特徴と
する前項4に記載のN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル) - (1 S)
- (-) - 2, 10-カンファースルタムの製造方法。

[9] 前項2に記載のN-(2 S-(2-プロペニル)オクタノイル) -

(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な 2 S - (2-プロペニル) オクタン酸の製造方法。

[10] 前項 9 に記載の方法で得られた光学活性な 2 S - (2-プロペニル) オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸の製造方法。

[11] 前項 3 に記載の N - (2 S - (2-プロピニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な 2 S - (2-プロピニル) オクタン酸の製造方法。

[12] 前項 11 に記載の方法により得られた光学活性な 2 S - (2-プロピニル) オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸の製造方法。

[13] 前項 4 に記載の N - (2 R - (2-プロピル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸の製造方法。

15

発明の詳細な説明

本発明によれば、光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸を高い光学純度 (95 ~ 99 % e.e.) で、かつ高い化学収率 (オクタノイルクロライドから 4 段階で、全合成収率 42.5 ~ 72.1 %) で得ることができる。

さらに、水酸化テトラアルキルアンモニウムを用いるカンファースルタム誘導体の加水分解は、本発明者らによって初めて達成されたものであり、これまでに全く知られていない新規な反応である。

本発明の新規中間体である化合物は結晶性に優れているので、再結晶することにより、光学純度を簡単に向上させることができる。例えば、N - (2 S - (2-プロピニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムは、反応後のカラム精製によってジアステレオ過剰率：

96.8 % (液体クロマトグラフィ) が得られるが、このものを再結晶することによってジアステレオ過剰率 : 99.4 % (液体クロマトグラフィ) に向上させることができた。

本発明のうち 2 R - プロピルオクタン酸を得る方法には下記の (A) ~ 5 (D) の 4 種類の方法があり、それぞれは以下の手順により行なわれる。

(A) カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体の反応→アリルハライドとの反応→加水分解反応→還元反応による方法

1) (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体を反応させる工程、

10 2) 得られた N - オクタノイル - (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムとアリルハライドを反応させる工程、

3) 得られた N - (2 S - (2 - プロペニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムを加水分解する工程、

15 4) 得られた光学活性な 2 S - (2 - プロペニル) オクタン酸を還元する工程により、 2 R - プロピルオクタン酸を得る。

(B) カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体の反応→プロパギルハライドとの反応→加水分解反応→還元反応による方法

1) (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体を反応させる工程、

20 2) 得られた N - オクタノイル - (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムとプロパギルハライドを反応させる工程、

3) 得られた N - (2 S - (2 - プロピニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10 - カンファースルタムを加水分解する工程、

25 4) 得られた光学活性な 2 S - (2 - プロピニル) オクタン酸を還元する工程により、 2 R - プロピルオクタン酸を得る。

(C) カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体の反応→アリルハ

ライドとの反応→還元反応→加水分解反応による方法

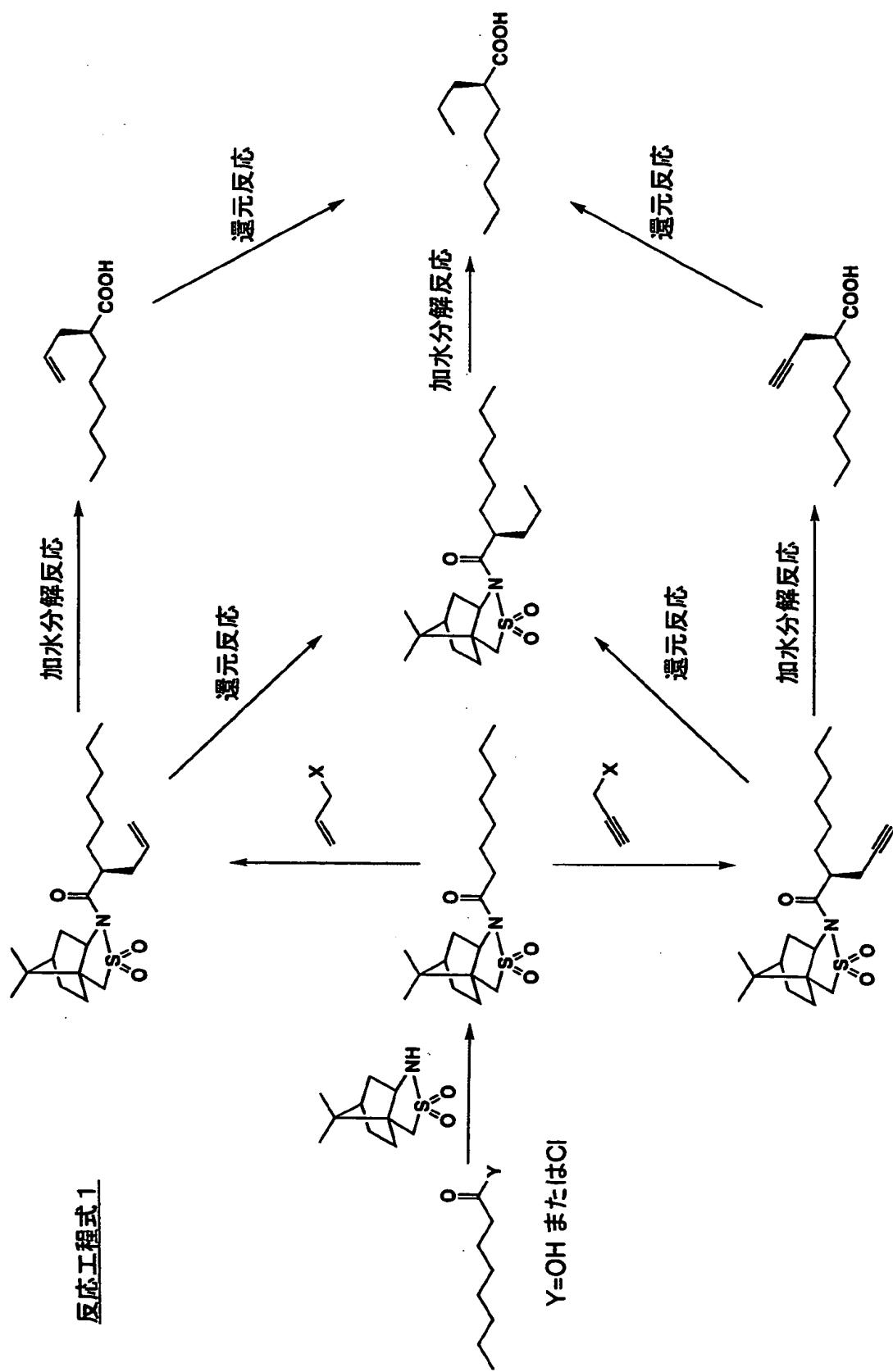
- 1) (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体を反応させる工程、
- 2) 得られたN-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファー
- 5 スルタムとアリルハライドを反応させる工程、
- 3) 得られたN-(2 S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元する工程、
- 4) 得られたN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1 S) - (-)
- 2, 10-カンファースルタムを加水分解する工程により、2 R-プロピ
- 10 ルオクタン酸を得る。

(D) カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体の反応→プロパギルハライドとの反応→還元反応→加水分解反応による方法

- 1) (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体を反応させる工程、
- 15 2) 得られたN-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムとプロパギルハライドを反応させる工程、
- 3) 得られたN-(2 S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元する工程、
- 4) 得られたN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1 S) - (-)
- 20 - 2, 10-カンファースルタムを加水分解する工程により、2 R-プロピルオクタン酸を得る。

上記の4種類の方法をまとめて反応工程式1に示す。

反応工程式1中、Xは一般的に知られている脱離基（例えば、トシリ基、メシリ基、塩素、臭素またはヨウ素原子等）を表わす。



(1S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムとオクタン酸またはその誘導体を反応させる方法は公知である (Tetrahedron, 48, 2453 (1992) 参照)。例えば、酸ハライドを用いる方法により行なうことができる。

- 酸ハライドを用いる方法は、例えばオクタン酸を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキサリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られたオクタン酸クロライドを塩基 [三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) 、水素化アルカリ金属 (水素化ナトリウム、水素化カリウム等) または有機リチウム (n-ブチルリチウム、フェニルリチウム等)] の存在下、(1S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムと不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等) 中、0 ~ 40°C で反応させることにより行なわれる。
- この反応は、不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。
- N-オクタノイル-(1S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムとアリルハライドまたはプロパギルハライドとの反応は有機金属を用いたアルキル化反応が用いられる。この有機金属を用いたアルキル化は公知である。
- 例えば、不活性有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、ジメトキシエタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルインダゾリジオン、これらの混合溶媒等) 中、ヨウ化アルカリ金属 (ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) の存在下または非存在下、塩基 (n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム、ジイソプロピルアミノリチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等) の存在下、アリルハライ

ドまたはプロパギルハライドを用いて-70~20°Cで反応させることにより行なわれる。

光学活性な2S-(2-プロペニル)オクタン酸、光学活性な2S-(2-プロピニル)オクタン酸、N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタムまたはN-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタムの還元反応には接触還元法が用いられる。

接触還元法は公知であり、例えば、不活性な有機溶媒（酢酸エチル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ビフェニルエーテル、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、フェニルメチルケトン、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾリジノン、これらの混合溶媒等）中、水素雰囲気下、触媒〔パラジウムカーボン、パラジウム、白金、酸化白金、ニッケル、水酸化パラジウム、ロジウム、ロジウムカーボン、ルテニウム、ルテニウムカーボン、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム等〕を用いて、0~60°Cで行なわれる。

N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタムまたはN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(-)-2,10-カンファースルタムの加水分解は以下の方法によって行なわれる。

(i) 水酸化アルカリ金属を用いる方法は公知であり (Tetrahedron, 43, 1969 (1987)および Helv. Chim. Acta, 72, 1337 (1989)参照)、例えば、水と混和する溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの水との混合溶媒等）中、過酸（過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドまたはそれらの水溶

液等) 存在下または非存在下、水酸化アルカリ金属(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはその水溶液等)を用いて、0℃～40℃の温度で行なわれる。

この方法ではラセミ化が全く起こらずに反応が進行し、光学純度が維持さ
5 れることがわかった。

(ii) 水酸化テトラアルキルアンモニウムを用いるカンファースルタム誘導体の加水分解方法は、これまでに全く知られていない新規な反応である。この反応は、水と混和する溶媒(テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、t-ブタノール、ジオキサンまたはそれらの水との混合溶媒等)中、過酸(過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドまたはそれらの水溶液等)存在下または非存在下、水酸化テトラアルキルアンモニウム(水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラオクチルアンモニウム、水酸化テトラデシルアンモニウムまたはその水溶液等)を用いて、-20℃～40℃の温度で行なわれる。ただし、カンファースルタム誘導体が二重結合または三重結合を有する場合、過酸による二重結合または三重結合の酸化防止のために、過剰量の二重結合を有する化合物(2-メチル-2-ブテン等)の存在下で行なわれる。

また、この方法においてもラセミ化が全く起こらずに反応が進行し、光学純度は維持されることがわかった。

20 さらに、本発明の方法と同様の操作で、出発物質である光学活性な(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムの代わりに(1R)-(+) -2,10-カンファースルタムを用いれば、光学活性な2R-(2-プロペニル)オクタン酸、2R-(2-プロピニル)オクタン酸または2S-プロピルオクタン酸も製造することもできる。

25 本発明で用いられるN-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピ

ニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムおよびN-(2 R-(2-プロピル)オクタノイル)- (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムは文献未記載の新規化合物であり、2 R-プロピルオクタン酸を製造する中間体として有用である。

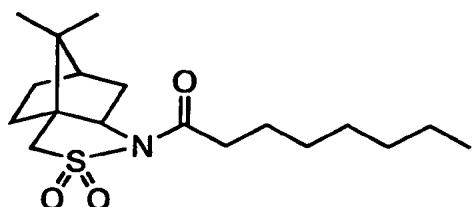
- 5 また、本発明の中間体である2 S-(2-プロペニル)オクタン酸のラセミ体は Chem. Pharm. Bull., 24, 538 (1976)において公知であり、2 S-(2-プロピニル)オクタン酸のラセミ体は Tetrahedron Lett., 25, 5323 (1984)において公知であり、(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムは、CAS-No. 94594-90-8 で公知であり、N-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10
 10 -カンファースルタムは、Tetrahedron, 48, 2453 (1992)において公知であり、さらに、2 S-(2-プロピニル)オクタン酸は、特開平8-291106号において公知である。

発明を実施するための最良の形態

- 15 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例 1

- N-オクタノイル-(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムの
 20 製造



(1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム (15.0 g) のテトラヒド

ロフラン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (14.6 ml) とジメチルアミノピリジン (0.85 g) を加えた。この溶液に 0 ℃で、オクタノイルクロライド (12.5 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を 0 ℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (14 ml) を加え、混合物を濃縮した。残渣を 5 酢酸エチルで希釈し、2 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液 (x_2)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (x_2)、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (24.0 g、粗収率 100 %) を得た。

TLC: R_f 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 17) :

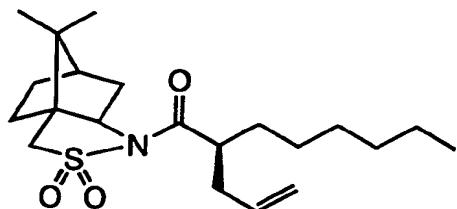
10 NMR (CDCl_3) : δ 3.86 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.49 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.43 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.72 (2H, dt, $J=7.9, 2.6\text{Hz}$), 2.09 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.67 (2H, m), 1.31 (10H, m), 1.14 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.86 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$) :

I R (liquid film) : ν 2957, 2930, 2857, 1698, 1458, 1414, 1375, 1331, 1271, 1237, 1217, 1165, 1134, 1109, 1065, 1040 cm^{-1} .

15

実施例 2

N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムの製造



20 ジイソプロピルアミン (20.0 ml) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に 0 ℃ で、1.6 M の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (94 ml) を滴下した。混合物を同温度で 30 分間攪拌した。この溶液を参考例 1 で製造した化合物 (52.2

g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に -72 ℃でゆっくり滴下した。混合物を同温度で 30 分間攪拌した後、この混合溶液にアリルプロマイド (18 ml) とヨウ化リチウム (3.7 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) とジメチルイソダゾリジオン (23 ml) の混合溶液を滴下した。反応混合物を -78 ℃で 1 時間、 -20 ℃で 4 時間、 0 ℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、濃縮した。残渣をヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 の混合溶媒で抽出した。抽出物を 2 N 塩酸水溶液、水 (x2) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をメタノールで 2 回再結晶し、下記の物性値を有する標題化合物 (37.4 g, (1S) - (-) - 2,10-カンファースルタムから 2 段階で収率 71.7 %) を得た。

TLC : R_f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 17 : 3) ;

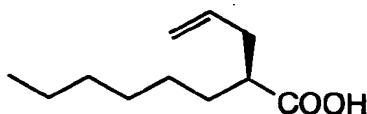
NMR (CDCl₃) : δ 5.80 (1H, ddt, J=15.6, 9.8, 7.2Hz), 5.05 (1H, ddt, J=15.6, 2.2Hz), 4.98 (1H, dd, J=9.8, 2.2Hz), 3.90 (2H, t, J=6.3Hz), 3.51 (1H, d, J=13.9Hz), 3.42 (1H, d, J=13.9Hz), 3.12 (1H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0Hz), 2.03 (2H, d, J=6.4Hz), 1.88 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.26 (10H, m), 1.16 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.86 (3H, t, J = 6.4 Hz) ;

IR (KBr) : ν 3075, 2994, 2857, 1682, 1640, 1471, 1445, 1418, 1401, 1327, 1291, 1273, 1252, 1238, 1217, 1167, 1136, 1117, 1069, 1042, 992, 947, 909 cm⁻¹ ;
m.p. : 94 ~ 95 ℃ ;

ジアステレオ過剰率 : 99 % (液体クロマトグラフィ) 。

実施例 3

2S-(2-プロペニル) オクタン酸の製造



実施例 2 で製造した化合物 (10.0 g) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液に、
 -10 ℃で 2-メチル-2-ブテン (8.3 ml) と 30 %過酸化水素水 (5.4 ml)
 を加えた。この混合物に激しく攪拌しながら 40 %水酸化テトラブチルアンモ
 5 ニウム水溶液 (34 ml) を滴下した。反応混合物を -10 ℃で 2 時間攪拌した。
 反応混合物に 2 N 亜硫酸ナトリウム水溶液 (35 ml) を加え、室温まで昇温し、
 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N シュウ酸水溶液を加え、酢酸エチル : イ
 ソプロピルエーテル = 1 : 4 の混合溶媒で 2 回抽出した。抽出物を 1 N シュ
 10 ウ酸水溶液、水 (x2) 、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にイソプロピルエーテル : ヘキサン =
 1 : 2 の混合溶液を加え、不溶物をろ過した。ろ液を濃縮し、下記の物性値
 15 を有する標題化合物 (5.72 g) を得た。

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl_3) : δ 5.78 (1H, ddt, $J=17.0, 10.1, 6.9\text{Hz}$), 5.10 (1H, dd, $J=17.0,$

19 1.9Hz), 5.05 (1H, dd, $J=10.1, 1.9\text{Hz}$), 2.44 (2H, m), 2.30 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.55
 (1H, m), 1.30 (8H, brs), 0.90 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$) ;

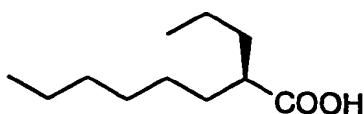
IR (neat) : ν 2930, 2859, 1709, 1644, 1460, 1420, 1289, 1250, 1210, 992, 916
 cm^{-1} ;

光学純度 : 99 % e.e. (ガスクロマトグラフィ)。

20

実施例 4

2R-プロピルオクタン酸の製造

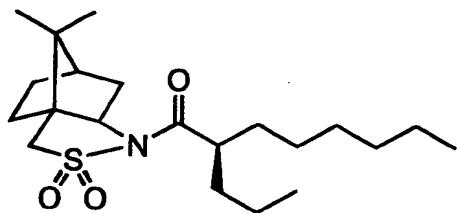


実施例 3 (a) で製造した化合物 (168 mg) のメタノール (1.2 ml) と酢酸エチル (1.2 ml) の混合溶液に 10 % パラジウム炭素 (17 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムグラフィ 5 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (109 mg、実施例 2 で製造した化合物から 2 段階で収率 74%) を得た。

TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 2.38 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.53-1.20 (12H, m), 0.94 (3H, 10 t, J=6.8Hz), 0.90 (3H, t, J=6.8Hz) ;
 I R (neat) : ν 2959, 2932, 1707, 1470, 1420, 1379, 1289, 1215, 943 cm⁻¹ ;
 光学純度 : 95.2 % e. e. (液体クロマトグラフィ) 。

実施例 5

15 N-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,10-カンファースルタム



10 % パラジウム炭素 (500 mg、60.7 % 含水) に実施例 2 で製造した化合物 (2.0 g) の酢酸エチル (7 ml) とジメトキシエタン (7 ml) 混合溶液を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム 20 グラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) によって精製し、下記の物性値

を有する標題化合物 (2.01 g、収率 100 %) を固体として得た。

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

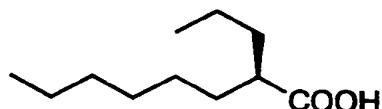
NMR (CDCl₃) : δ 3.90 (1H, t, J=6.3Hz), 3.51 (1H, d, J=13.2Hz), 3.43 (1H, d, J=13.2Hz), 3.01, (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.88 (3H, m), 1.77-1.19 (16H, m), 1.16 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz), 0.83 (3H, t, J=6.8Hz) ;

IR (KBr) : ν 2959, 2861, 1684, 1468, 1458, 1416, 1401, 1375, 1327, 1281, 1278, 1250, 1237, 1165, 1136, 1113, 1062, 1040 cm⁻¹。

ジアステレオ過剰率 : 99 % (液体クロマトグラフィ)。

10 実施例 6

2R-プロピルオクタン酸の製造



40%水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液 (1.4 ml) にジメトキシエタン (2 ml) とトルエン (2 ml) を加え、濃縮した。この操作を 4 回繰り返し、無
15 水水酸化テトラブチルアンモニウムを調製した。実施例 5 で製造した化合物 (400 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に -20 °C で 30 %過酸化水素水 (0.21 ml) と調製した無水水酸化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を -20 °C で 50 分間攪拌した。反応混合物に 1.5N 亜硫酸ナトリウム水溶液 (1.4 ml) を加え、室温まで昇温
20 し、30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水、2 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチル : イソプロピルエーテル = 1 : 4 の混合溶媒で 2 回抽出した。抽出物を水 (x2) 、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加え、不溶物をろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル =

19 : 1) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (115 mg、収率 59.3 %) を得た。

TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 2.38 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.53-1.20 (12H, m), 0.94 (3H,

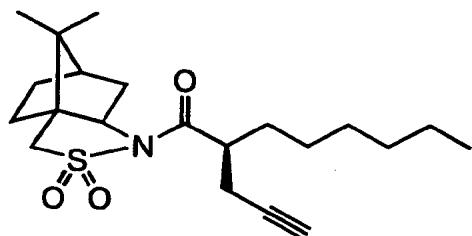
5 t, J=6.8Hz), 0.90 (3H, t, J=6.8Hz) ;

IR (neat) : ν 2959, 2932, 1707, 1470, 1420, 1379, 1289, 1215, 943 cm⁻¹ ;

光学純度 : 99 % e. e. (液体クロマトグラフィ)。

実施例 7

10 N-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,
10-カンファースルタムの製造



ジイソプロピルアミン (6.7 ml) のテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に 0 °C
で、1.6 M の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (32 ml) を滴下した。混合物
15 を同温度で 20 分間攪拌した。この溶液を参考例 1 で製造した化合物 (16.0 g)
のテトラヒドロフラン (27 ml) 溶液に -78 °C でゆっくり滴下した。混合物
を同温度で 30 分間攪拌した後、この混合溶液にプロパギルプロマイド (5.2
ml) とヨウ化リチウム (1.24 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) とジメチルイ
ンダゾリジオン (7.6 ml) の混合溶液を滴下した。反応混合物を -78 °C で
20 1.5 時間、-30 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、濃縮した。残
渣をヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 の混合溶媒で抽出した。抽出物を飽和塩
化アンモニウム水溶液 (x2) 、水 (x3) 、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次

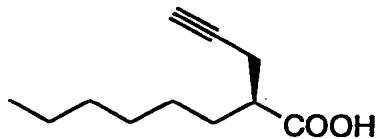
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル=19:1→9:1）によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物（14.6g、(1S)-(-)-2,10-カンファースルタムから2段階で収率83.0%）を得た。

- 5 TLC: R_f 0.55 (トルエン:酢酸エチル=19:1);
 NMR (CDCl₃): δ 3.93 (1H, dd, J=7.1, 5.4Hz), 3.53 (1H, d, J=13.9Hz), 3.45 (1H, d, J=13.9Hz), 3.21 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=2.6Hz), 1.87 (4H, m), 1.57-1.23 (11H, m), 1.19 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.87 (3H, t, J=6.7Hz);
 IR (KBr): ν 3318, 2970, 2945, 2850, 1690, 1470, 1458, 1433, 1418, 1397,
 10 1323, 1280, 1270, 1238, 1220, 1165, 1134, 1110, 1061, 1040, 947 cm⁻¹;
 ジアステレオ過剰率: 96.8% (液体クロマトグラフィ)。
 このようにして得られた標題化合物をイソプロピルアルコール:水=5:1から再結晶することによって下記の物性値を有する標題化合物を得た。
 ジアステレオ過剰率: 99.4% (液体クロマトグラフィ)。

15

実施例8 (a)

2S-(2-プロピニル)オクタン酸



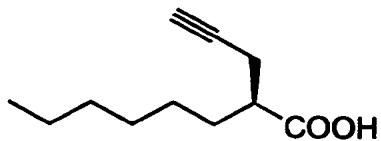
- 実施例7で製造した化合物 [400 mg、ジアステレオ過剰率: 96.8% (液体クロマトグラフィ)] のジメトキシエタン (4 ml) 溶液に、-10℃で2-メチル-2-ブテン (0.33 ml) と30%過酸化水素水 (0.22 ml) を加えた。この混合物に激しく攪拌しながら40%水酸化テトラブチルアンモニウム水溶液 (1.4 ml) を滴下した。反応混合物を-10℃で10分間攪拌した。反応混合物に1.5N亜硫酸ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温まで昇温し、30分

間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチル：イソプロピルエーテル=1：4の混合溶媒で2回抽出した。水層に2N塩酸水溶液を加え、イソプロピルエーテルで2回抽出した。この抽出物を水(x2)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン：酢酸エチル=9：1)によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物(172 mg、収率89.6%)を得た。

TLC: R_f 0.55 (トルエン：酢酸エチル=19：1)；
 NMR(CDCl₃) : δ 2.62 (1H, m), 2.54 (1H, ddd, J=16.6, 6.8, 2.6Hz), 2.43 (1H, ddd, J=16.6, 6.8, 2.6Hz), 2.03 (1H, t J=2.6Hz), 1.70 (2H, m), 1.30 (8H, m), 0.90 (3H, t, J=6.8Hz)；
 I R (neat) : ν 3312, 2930, 1717, 1559, 1541, 1509, 1458, 1289, 938 cm⁻¹。
 光学純度: 96.4 % e.e. (ガスクロマトグラフィ)。

15 実施例8 (b)

2S-(2-プロピニル)オクタン酸



実施例7で製造した化合物[400 mg、ジアステレオ過剰率: 96.8 % (液体クロマトグラフィ)]のテトラヒドロフラン(16 ml)と水(2.6 ml)の混合溶液に、0 °Cで30%過酸化水素水(0.86 ml)を滴下した。この混合物に2N水酸化リチウム水溶液(2.1 ml)を滴下した。反応混合物を-10 °Cで2時間攪拌し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1.5N亜硫酸ナトリウム水溶液(5.6 ml)を加え、室温まで昇温し、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチル：イソプロピルエーテル=1：4の混合溶媒で2回抽

出した。この抽出物を水 (x3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。すべての水層に2N塩酸水溶液を加え、イソプロピルエーテルで2回抽出した。抽出物を水 (x2)、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
5 (ヘキサン：酢酸エチル=9:1) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (169 mg、収率88%)を得た。

TLC : R_f 0.55 (トルエン：酢酸エチル=19:1) ;

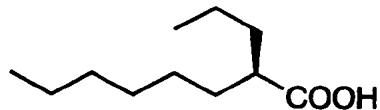
NMR (CDCl₃) : δ 2.62 (1H, m), 2.54 (1H, ddd, J=16.6, 6.8, 2.6Hz), 2.43 (1H, ddd, J=16.6, 6.8, 2.6Hz), 2.03 (1H, t J=2.6Hz), 1.70 (2H, m), 1.30 (8H, m), 0.90 (3H,
10 t, J=6.8Hz) ;

IR (neat) : ν 3312, 2930, 1717, 1559, 1541, 1509, 1458, 1289, 938 cm⁻¹。

光学純度 : 96.8 % e. e. (ガスクロマトグラフィ)。

実施例9 (a)

15 2R-プロピルオクタン酸の製造



実施例8 (a) で製造した化合物 (114 mg) の酢酸エチル (2 ml) 溶液にパラジウムカーボン (10 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=9:1→4:1) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (113 mg、収率97%)を得た。

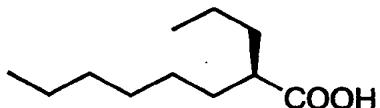
TLC : R_f 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 2.46-2.27 (1H, m), 1.75-1.12 (14H, m), 0.96-0.75 (6H, m);

I R (neat) : ν 2959, 2932, 2860, 1708, 1466, 1419, 1380, 1290, 1255, 1217, 1112, 944 cm^{-1} 。

実施例 9 (b)

5 2 R-プロピルオクタン酸の製造



実施例 8 (a) で製造した化合物 [3.0 g、99.3 % e.e. (液体クロマトグラフィ)] のジメトキシエタン (75 ml) 溶液に 5% パラジウムカーボン (600 mg、50 % 含水) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、5 気圧で 1 時間、さらに、
10 30 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に濃塩酸を加え、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 で抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記の物性値を
15 有する標題化合物 (2.7 g、収率 89 %) を得た。

TLC : R_f 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) ;

光学純度 : 96.8 % e.e. (液体クロマトグラフィ)。

産業上の利用分野

20 本発明によれば、医薬品として光学活性 2 R-プロピルオクタン酸あるいはその製造中間体化合物を、従来法と同等またはそれ以上の光学純度で、かつ短い反応工程で効率よく得ることが出来る。

すなわち、従来知られている方法では、2 R-プロピルオクタン酸は 90.0 % e.e. (特開平 8-291106 号の方法) または 96.0% e.e. (特開平 8-29

5 6 4 8 号の方法)で得られているのに対して、本発明の方法では、95~99 % e. e. という高い光学純度で得ることができる。

さらに、光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸を製造する上において、化学収率と反応の工程数の点で、本発明の方法は従来法に比べて格段に優れて
5 いる。すなわち、従来法では、ヘキシリマロン酸ジメチルエステルから 6 段階で、全合成収率が 5.9 % (特開平 8 - 2 9 1 1 0 6 号の方法) またはペントノイルクロライドから 5 段階で、全合成収率が 20.1% (特開平 8 - 2 9 5 6 4 8 号の方法) であるが、本発明の方法では、オクタノイルクロライドから 4 段階で、全合成収率 42.5~72.1 % という高い化学収率かつ短い工程数で 2
10 R - プロピルオクタン酸を得ることができる。

以上のように本発明の方法は、2 R - プロピルオクタン酸を工業的に大量合成するのに適した方法であると言える。

請求の範囲

1. N-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)
-2, 10-カンファースルタム、N-(2S-(2-プロピニル)オクタ
5 ノイル)-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタム、またはN-
(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2, 10-
カンファースルタム。
2. 請求の範囲1に記載のN-(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)
10 -(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタム。
3. 請求の範囲1に記載のN-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)
- (1S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。
- 15 4. 請求の範囲1に記載のN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)
- (1S) - (-) - 2, 10-カンファースルタム。
5. N-オクタノイル-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタ
ムとアリルハライドを反応させることを特徴とする請求の範囲2に記載のN
20 -(2S-(2-プロペニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2, 1
0-カンファースルタムの製造方法。
6. N-オクタノイル-(1S)-(-)-2, 10-カンファースルタ
ムとプロパギルハライドを反応させることを特徴とする請求の範囲3に記載
25 のN-(2S-(2-プロピニル)オクタノイル)-(1S)-(-)-2,
10-カンファースルタムの製造方法。

7. 請求の範囲 2 に記載の N- (2 S - (2-プロペニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元することを特徴とする請求の範囲 4 記載の N- (2 R - (2-プロピル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムの製造方法。

5

8. 請求の範囲 3 に記載の N- (2 S - (2-プロピニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを還元することを特徴とする請求の範囲 4 に記載の N- (2 R - (2-プロピル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムの製造方法。

10

9. 請求の範囲 2 に記載の N- (2 S - (2-プロペニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な 2 S - (2-プロペニル) オクタン酸の製造方法。

15

10. 請求の範囲 9 に記載の方法で得られた光学活性な 2 S - (2-プロペニル) オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸の製造方法。

20

11. 請求の範囲 3 に記載の N- (2 S - (2-プロピニル) オクタノイル) - (1 S) - (-) - 2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な 2 S - (2-プロピニル) オクタン酸の製造方法。

25

12. 請求の範囲 11 に記載の方法により得られた光学活性な 2 S - (2-プロピニル) オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な 2 R - プロピルオクタン酸の製造方法。

13. 請求の範囲4に記載のN-(2R-(2-プロピル)オクタノイル)-(-)-2, 10-カンファースルタムを加水分解することを特徴とする光学活性な2R-プロピルオクタン酸の製造方法。